

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/079899 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/145

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/00372

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2003 (08.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 13 692.0 27. März 2002 (27.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MCC GESELLSCHAFT FÜR DIAGNOSESYS-
TEME IN MEDIZIN UND TECHNIK MBH & CO. KG
[DE/DE]; Südendstrasse 42, 76135 Karlsruhe (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSTNER, Klaus

[DE/DE]; Asperger Strasse 6, 71732 Tamm (DE).
SCHÖLLER, Bernd [DE/DE]; Garten Strasse 72, 76132
Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: KLICKOW, Hans-Henning; Jessenstrasse 4,
22767 Hamburg (DE).

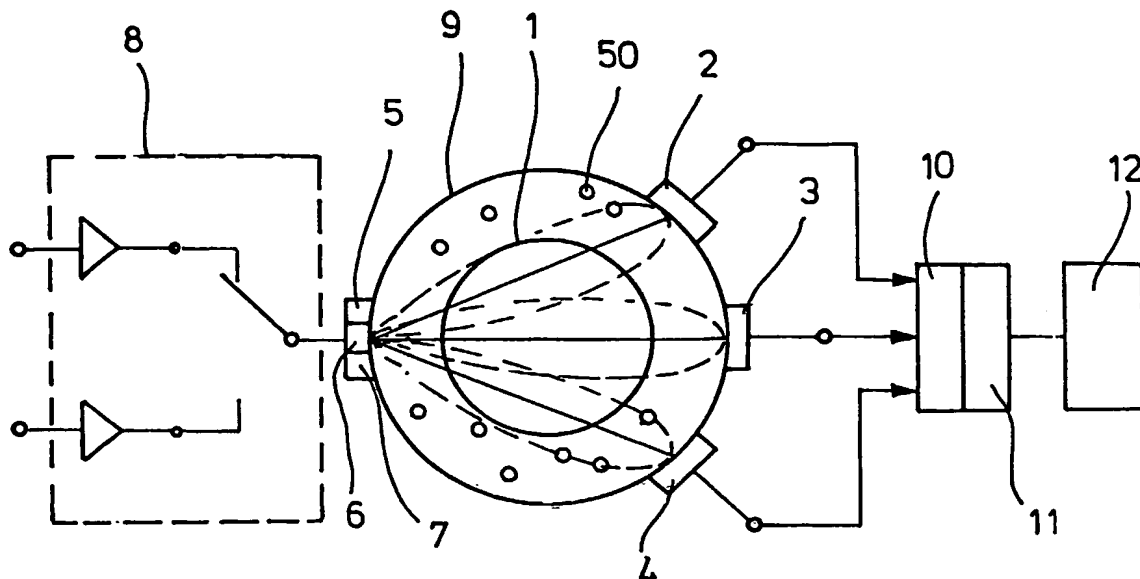
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR MEASURING CONSTITUENTS IN BLOOD

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR MESSUNG VON INHALTSSTOFFEN IM BLUT



(57) Abstract: The method and device serve to measure a proportion of constituents in blood. To this end, electromagnetic radiation of different radiation wavelengths is directed through a tissue (9) containing blood vessels (1). At least a portion of the radiation exiting the vessel is detected using sensors, and a corresponding measured value derived therefrom is fed to an evaluating device. The evaluating device (10) is connected to at least two sensors (2, 3, 4) and has an analyzer (11) for determining a dispersion of radiation by evaluating the intensity of the radiation received by the individual sensors. An individual calibration determination is carried out by evaluating the angle-dependent dispersion and can be drawn upon for conducting a pulse spectroscopic determination of concentrations of substances.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/079899 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(57) Zusammenfassung: Das Verfahren und die Vorrichtung dienen zur Messung eines Mengenanteiles von Inhaltsstoffen im Blut. Durch ein Blutgefäß (1) enthaltendes Gewebe (9) hindurch werden elektromagnetische Strahlungen mit unterschiedlichen Strahlungswellenlängen geleitet. Mindestens ein Teil der aus dem Gefäß austretenden Strahlung wird sensorisch erfaßt und ein daraus abgeleiteter entsprechender Meßwert wird einer Auswertungseinrichtung zugeleitet. Die Auswertungseinrichtung (10) ist mit mindestens zwei Sensoren (2, 3, 4) verbunden und weist einen Analysator (11) zur Ermittlung einer Streuung der Strahlung durch Auswertung der Empfangsstärke bei den einzelnen Sensoren auf. Durch die Auswertung der winkelabhängigen Streuung kann eine individuelle Kalibrationsbestimmung durchgeführt werden, die zu einer Puls-spektroskopischen Bestimmung von Stoffkonzentrationen herangezogen werden kann.

Vorrichtung und Verfahren
zur Messung von Inhaltsstoffen im Blut

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Steuerung einer Vorrichtung zur Messung eines Mengenanteiles von Inhaltsstoffen im Blut, bei dem durch ein das Blut enthaltendes Gefäß hindurch elektromagnetische Strahlung mit unterschiedlichen Strahlungsfrequenzen geleitet wird und bei dem mindestens ein Teil der aus dem Gefäß austretenden Strahlung sensorisch erfaßt und einer Auswertung zugeleitet wird.

Die Erfindung betrifft darüber hinaus eine Vorrichtung zur Messung eines Mengenanteiles von Inhaltsstoffen im Blut, die zur Generierung von elektromagnetischer Strahlung mindestens eine Emissionsquelle sowie zur Detektion eines Durchlaßanteiles der Strahlung mindestens einen Sensor aufweist, der mit einer Auswertungseinrichtung verbunden ist.

...

Derartige Verfahren und Vorrichtungen sind in unterschiedlichen Ausführungsformen bekannt. Beispielsweise wird in der US-PS 61 51 518 eine Vorrichtung zur Ermittlung von Konzentrationen bestimmter Anteile im Blut ermittelt, bei der ein Teil des lebenden Organismus von einer Lichtquelle mit Licht durchstrahlt wird und ein den Organismus durchdringender Anteil des Lichtes meßtechnisch erfaßt sowie einer Auswertung zugeführt wird. Ein vergleichbares Verfahren wird auch in der PCT-WO 00/42905 beschrieben. Eine weitere Anordnung ist aus der PCT-WO 99/39631 bekannt, hier wird im Bereich eines Zeigefingers eine Meßanordnung positioniert, die mit einer Mehrzahl von Lichtquellen den Finger durchstrahlt und bei der Reflektionsanteile ermittelt werden. Ähnliche Anordnungen zur meßtechnischen Erfassung von Anteilen im Blut bei denen als Meßort ein Finger verwendet wird, werden auch in der US-PS 60 64 898 sowie US-PS 61 49 588 erläutert.

Eine Vorrichtung zur Messung der Hämoglobinkonzentration im Blut wird in der DE-PS 196 12 425 beschrieben und eine weitere Vorrichtung für eine meßtechnische Applikation im Bereich des Fingers ist in der PCT-WO 89/01758 erläutert.

Ein Meßgerät zur nicht-invasiven Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blut ist bereits aus der Veröffentlichung "Jahrestagung der Gesellschaft für Biomedizinische Meßtechnik e.V., 28.-30.09.2000 in Lübeck, Band 45, Kraitl, Behrens, Hornberger, Gehring" bekannt.

Sämtliche Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik weisen den Nachteil auf, daß eine standardmäßige Ka-

...

libration der eingesetzten Vorrichtungen entsprechend einem Kollektiv von Personen erfolgt, welches bei der Entwicklung der betreffenden Vorrichtungen ausgewählt wurde. Dies führt dazu, daß bei einer Verwendung für einen individuellen Patienten eine relativ hohe Meßgenauigkeit vorliegen kann, da die individuelle Histo-Anatomie hinsichtlich des Strahlungsdurchganges des betreffenden Patienten bei der allgemeinen Kalibrierung nicht berücksichtigt werden konnte. In vielen Fällen kann bis dato lediglich eine relative Veränderung der spektroskopisch gemessenen Stoffkonzentrationen erfolgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren der einleitend genannten Art derart anzugeben, daß eine erhöhte Meßgenauigkeit bereitgestellt werden kann und das es ermöglicht, die individuelle Charakteristik des Patienten automatisch zu erfassen, und damit eine Absolutmessung (d.h. eine Einheiten gebundene, nicht nur relative Messung) zu ermöglichen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß mindestens zwei Sensoren zur Strahlungserfassung mit einem örtlichen Abstand relativ zueinander positioniert werden und daß der Auswertung eine Kalibrationskennlinie zugeordnet wird, die durch eine individuelle Kalibrationsmessung ermittelt wird, bei der als Kalibrierungskriterium mindestens eine Konstante verwendet wird, die von mindestens einer von den Sensoren erfaßten Meßwertvariablen determiniert wird.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung der einleitend genannten Art derart zu kon-

struieren, daß eine verbesserte Meßqualität erreicht wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Auswertungseinrichtung mindestens zwei Sensoren aufweist, und daß die Auswertungseinrichtung einen Analysator zur Ermittlung der winkelabhängigen Streuung der Strahlung durch Auswertung der Empfangssignale der einzelnen Sensoren aufweist.

Durch die individuelle Erfassung der gewebeabhängigen Streuung ist es möglich, eine deutliche Erhöhung der Meßgenauigkeit zu erreichen. Der apparative Aufwand wird nur unwesentlich erhöht. Es tritt keine Verlängerung der Meßdauer auf.

Eine besonders zuverlässige meßtechnische Erfassung der Streuung kann dadurch erreicht werden, daß mindestens drei Empfangselemente verwendet werden.

Ein besonders einfacher meßtechnischer Aufbau läßt sich dadurch erreichen, daß elektromagnetische Strahlungen im visiblen und infraroten Frequenzbereich verwendet werden.

Für die Meßdurchführung kann die Methodik der Mehrwellen-Puls-Spektroskopie verwendet werden.

Eine patientenindividuelle Kalibrierung ohne Verlängerung der Meßzeit eines Blutparameters kann dadurch erfolgen, daß eine räumliche Streuung der Strahlung meßtechnisch erfaßt wird.

Hierzu ist es notwendig, daß die Streuung durch Erfassung einer von einer Hauptstrahlungsrichtung abweichenden Strahlungsintensität ermittelt wird.

Zur Ermöglichung einer Kompensation von Parameteränderungen (z.B. Veränderung der Sensorlage, Patientenbewegungen) während der Durchführung der Messung wird vorgeschlagen, daß während der Durchführung der Messung eine zyklische Kalibration durchgeführt wird.

Ein besonders einfaches Auswertungskriterium läßt sich dadurch implementieren, daß die Streuung durch eine Untersuchung der pulszyklischen Signale der Meßwerte der einzelnen Sensoren ermittelt wird.

Eine bevorzugte Anwendung besteht darin, daß ein Sauerstoffgehalt im Blut ermittelt wird.

Darüber hinaus ist daran gedacht, daß eine Sauerstoffkonzentration relativ zu einer Bezugsgröße im Blut ermittelt wird.

Ebenfalls ist es möglich, daß eine absolute Sauerstoffkonzentration im Blut ermittelt wird.

Ein symmetrischer Meßaufbau läßt sich dadurch erreichen, daß die Sensoren relativ zueinander im wesentlichen gleiche Abstände aufweisen. Dieser Aufbau ist ein Sonderfall einer allgemeinen Anordnung, bei der diese Bedingung nicht gilt.

In den Zeichnungen sind Ausführungsbeispiele der Erfindung schematisch dargestellt. Es zeigen:

...

- Fig. 1 Eine Prinzipskizze einer Meßanordnung,
- Fig. 2 ein schematisches Blockschaltbild zur Veranschaulichung einer individuellen Kalibrierung,
- Fig. 3 ein schematisches Blockschaltbild zur Veranschaulichung der meßtechnischen Ermittlung einer Hämoglobinkonzentration oder einer Sauerstoffsättigung im Blut,
- Fig. 4 ein typisches Absorptionsspektrum bei der optischen Hämoglobinmessung,
- Fig. 5 einen Zeitverlauf der Meßvariablen Omega für drei Meßkanäle,
- Fig. 6 ein Histogramm der Meßvariablen Omega für drei Meßkanäle,
- Fig. 7 Intensitäten zu den drei Meßkanälen für jeweils zwei Variablen,
- Fig. 8 Mittelwerte der Meßvariablen Omega für die drei Meßkanäle,
- Fig. 9 ermittelte Standardabweichungen der Meßvariablen Omega für die drei Meßkanäle,
- Fig. 10 Plethysmogramme zu den drei Meßkanälen für jeweils zwei Variable und
- Fig. 11 eine Prinzipdarstellung zur Veranschaulichung der Ermittlung der Werte für Omega, Delta d

sowie die Konzentrationswerte in Abhängigkeit von den erfaßten Meßwerten.

Gemäß dem Ausführungsbeispiel in Fig. 1, in der ein Querschnitt durch ein Gewebe (9) mit Gefäßen (1, 50) dargestellt ist, sind in einer Umgebung des blutführenden Gewebes (9) drei Sensoren (2, 3, 4) sowie drei Emissionsquellen (5, 6, 7) angeordnet. Die Emissionsquellen (5, 6, 7) können beispielsweise durch Leuchtdioden oder Laserdioden realisiert werden. Als Sensoren (2, 3, 4) können Fotodioden verwendet werden.

Die Emissionsquellen (5, 6, 7) sind an einen Multiplexer (8) zur sequentiellen Steuerung angeschlossen. Die Sensoren (2, 3, 4) und die Emissionsquellen (5, 6, 7) werden vorzugsweise unmittelbar auf einer äußeren Oberfläche des das Gefäß (1, 50) umgebenden Gewebes (9) angeordnet. Die Sensoren (2, 3, 4) sind mit einer Auswertungseinrichtung (10) verbunden, die mit einem Analysator (11) versehen ist. Von der Auswertungseinrichtung (10) zur Verfügung gestellte Meßergebnisse können im Bereich einer Anzeigeeinrichtung (12) visualisiert oder ausgedruckt werden, ebenfalls ist eine elektronische Übertragung an Geräte zur weiteren Meßwertverarbeitung möglich.

Fig. 2 zeigt in einem Blockschaltbild schematisch den Ablauf bei einer individuellen Kalibrierung. Über eine Standardkalibrierungsfunktion (13) erfolgt zunächst a priori eine patientenunabhängige Grundeinstellung, die anschließend bei der Durchführung des meßtechnischen Vorganges patientenindividuell mit einer Streuungsermittlung (14) verknüpft wird, die mit einer Meßeinrichtung (15) verbunden ist. Die Meßeinrichtung (15) erfaßt

...

hierbei die Signale derjenigen Sensoren (2, 3, 4), die nicht einer aktuellen Hauptstrahlungsrichtung der zugeordneten Emissionsquelle (5, 6, 7) zugeordnet sind. Die Ergebnisse der Standardkalibrierungsfunktion (13) sowie der Ausgangswert der Streuungsermittlung (14) werden von einem Kombinator (16) entsprechend einer als individuelle Kalibrierungsfunktion vorgegebenen Berechnungsvorschrift miteinander verknüpft. Ein Ausgangswert des Kombinator (16) wird mit einer Meßwertvariablen (17) verknüpft, die aus dem Meßwert desjenigen Sensors (2, 3, 4) ermittelt wird, der in der Hauptstrahlungsrichtung der zugeordneten Emissions-quelle (5, 6, 7) liegt. Eine Verknüpfung des Ausgangswertes des Kombinator (16) und der Meßwert-variablen (17) ergibt die jeweilige Zielgröße (18).

Fig. 3 zeigt ein Blockschaltbild zur Erläuterung einer optischen Hämoglobinmessung im Blut, um den Sauerstoffgehalt des Blutes zu ermitteln. Es wird hierbei meßtechnisch ausgewertet, daß Hämoglobin mit gebundenem Sauerstoff ein anderes optisches Absorptionsverhalten aufweist, als Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff.

Prinzipiell besteht das Blockschaltbild gemäß Fig. 3 aus zwei Funktionskomponenten gemäß Fig. 2. Der Anordnung aus der Standardkalibrierungsfunktion (13), der Streuungsermittlung (14), des Kombinator (16) sowie der Meßwertvariablen (17) ist hier eine weitere Anordnung aus einer Standardkalibrierungsfunktion (19), einer Streuungsermittlung (20), eines Kombinator (21) sowie einer Meßwertvariablen (22) parallel geschaltet. Die Zielgröße (18) sowie eine Zielgröße (23) als Ausgangswert der zweiten Anordnung werden im Bereich einer

Verknüpfung (24) zusammengeführt, die als Ausgangswert eine resultierende Zielgröße (25) bereitstellt.

Fig. 4 zeigt einen typischen Absorptionsverlauf bei einer Messung der Sauerstoffsättigung im Blut. Es ist eine Absorptionsintensität (26) in Abhängigkeit von der jeweiligen Wellenlänge (27) aufgetragen. Ein erstes Minimum findet sich bei einer Wellenlänge von etwa 600 Nanometer, es erfolgt dann nochmals ein Anstieg zu einem Zwischenmaximum bei etwa 900 Nanometer, anschließend nähert sich der Verlauf asymptotisch der Null-Linie.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht es, weitgehend Bewegungsartefakte und Sensor-Relokationen zu eliminieren, da jeweils selbsttätig an die neue optische Wegstrecke kalibriert wird. Hierdurch ist es möglich, die Vorrichtung auch bei bewegenden Patienten einzusetzen und dem behandelnden Arzt kurzfristig eine Entscheidungsgrundlage für zu ergreifende Maßnahmen bereitzustellen. Es wird hierbei berücksichtigt, daß rasche Bewegungen zu einem Meßwertausfall führen, Sensorumlagerungen mit Phasen der relativen Ruhe jedoch nicht.

In Abhängigkeit von den jeweiligen Anwendungsanforderungen können unterschiedliche Wellenlängen vorgegeben werden, darüber hinaus ist es auch möglich, unterschiedliche Emissions-charakteristiken der Emissionsquellen (5, 6, 7) zu implementieren. Die Emissionscharakteristiken können dabei beispielsweise eng gebündelt oder mit einer aufgefächerten Strahlungskeule implementiert werden.

Die Durchführung der patientenindividuellen Kalibrierung kann entweder vor der tatsächlichen Durchführung der Messung oder zyklisch während der Durchführung der Messung erfolgen. Vorteilhaft ist insbesondere eine zyklische Ermittlung im Verlaufe der puls-spektroskopischen Messung. Hierdurch ist es möglich, beabsichtigte oder arterielle Positionsveränderungen der optischen Sensoren (2, 3, 4) oder Applikationsortwechsel während der Durchführung der Messung zu kompensieren.

Generell bietet eine puls-spektroskopische Messung den Vorteil, daß mit sehr kurzem Zeitaufwand und ohne invasive Methoden am Patienten Messergebnisse aus Gewebe und Blut mit hoher Meßgenauigkeit geliefert werden können. Die von den Sensoren (2, 3, 4) erfaßte Lichtenergie weist einen Pulsanteil und einen Gleichanteil auf. Der Pulsanteil ist eine Folge der pulszyklischen Dickenänderung von Blutgefäßen. Der Gleichanteil ist der nach dem Gewebsdurchtritt austretende Strahlungsanteil. Die Lichtenergie ändert sich in Abhängigkeit von der Beleuchtungsintensität durch die jeweils ausgewählten Emissionsquellen (5, 6, 7).

Eine konkrete gerätetechnische Realisierung der in Fig. 1 bis Fig. 3 beschriebenen Vorrichtung kann je nach vorgesehener Anwendung innerhalb unterschiedlicher konstruktiver Parameterintervalle erfolgen. Eine zulässige Transmissionsweglänge liegt in einem Bereich von 3mm bis 35mm, bevorzugt in einem Bereich von 5mm bis 30mm und besonders bevorzugt in einem Bereich von 7mm bis 25mm.

- 11 -

Die Anzahl der Emissionselemente liegt bei 7, bevorzugt bei 4.

Als Emissionselemente können z.B. in der Ausführung 4x LED + 3x LASER, bevorzugt 2x LED + 2x LASER und besonders bevorzugt 4x LASER, eingesetzt werden.

Die Wellenlängen im Bereich der Emissionselemente liegen bei 550nm bis 1.500nm, bevorzugt bei 620nm bis 1.350nm und besonders bevorzugt bei 660nm bis 1.300nm.

Die Raumwinkelstellungen der Emissionselemente liegen in einem Bereich von 1° bis 179°, bevorzugt bei 75° bis 125° und besonders bevorzugt bei 85° bis 95°.

Die Zentrierung der Emissionselemente erfolgt bevorzugt zentral über eine Hauptdiode und besonders bevorzugt lateral über Nebendioden. Grundsätzlich kann eine Zentrierung aber auch entfallen.

Die Fokussierung der LED's und / oder LASER erfolgt bevorzugt mit einer planen Ebene und besonders bevorzugt mit einer Linse. Grundsätzlich kann eine Fokussierung aber auch entfallen.

Die Anzahl der Detektorelemente liegt in einem Bereich von 2 bis 8, bevorzugt bei 2 bis 5 und besonders bevorzugt bei 3.

Die Raumwinkelstellung der Detektionselemente liegt in einem Bereich von -89° bis +89°, bevorzugt bei -25° bis +35° und besonders bevorzugt bei -10° bis +10°.

...

Die Zentrierung der Normalen der Detektorfläche erfolgt bevorzugt zentral bezüglich der Mittenemission und besonders bevorzugt lateral bezüglich der Nebenemission.

Die Größe der Detektorelemente liegt in einem Bereich von 2mm^2 bis 10mm^2 , bevorzugt bei 2mm^2 bis 5mm^2 und besonders bevorzugt bei 3mm^2 .

Grundsätzlich können das vorstehend allgemein beschriebene Meßverfahren sowie die erläuterte Vorrichtung für unterschiedliche Anwendungen eingesetzt werden. Nachfolgend werden zwei besonders bevorzugte Anwendungen im Detail erläutert.

Bei einer pulsoximetrischen patientenindividuellen Kalibration (PIC) ist in den Mittelpunkt zu stellen, daß im Gegensatz zum derzeitigen Stand der Technik mehrere Plethysmogramme an Photoempfängern erfaßt werden, die einen definierten räumlichen Bezug zueinander aufweisen. Der Verfahrensablauf wird nachfolgend beschrieben und ist in Fig. 11 graphisch erläutert.

Diese Plethysmogramme werden an jedem Photoempfänger für verschiedene Wellenlängen emittierter Strahlung aufgenommen. Die Wellenlängen sind dabei aus dem VIS und dem NIR / IR Bereich der elektromagnetischen Strahlung entnommen.

Über eine Verknüpfung von charakteristischen Eigenschaften dieser Plethysmogramme wird für jede Photodiode Z eine Meßwertvariable Ω_Z erstellt. Über die pulsoximetrische Meßtechnik ist es möglich, daß eine Meßwertvariable Ω erfaßt wird und diese über eine a prio-

...

ri definierte Kalibrierung dem Wert einer O_2 -Sättigung zugeordnet wird.

Der erfindungsgemäße Verfahrensablauf greift alle Meßwertvariable Ω_z auf und verknüpft diese mittels einer sensorspezifischen Transfer-Funktion zu einer neuen korrigierten Meßwertvariablen Ω_{Corr} . Diese Meßwertvariable ist außerdem mit der gewebsspezifischen differentiellen Schwächung θ verknüpft.

Die gewebsspezifische differentielle Schwächung θ ist ein Maß für die Abnahme der Strahlungsintensität innerhalb des Meßorts. Diese Schwächung ergibt sich durch die Untersuchung der Differenzen aller Absolutintensitäten an allen z Photoempfängern.

Die Photoempfänger sind geometrisch hinreichend definiert angeordnet. Aus diesem Grund sind die Änderungen der Absolutintensitäten auf die verschiedenartigen, patientenindividuellen Lichtwege zurückzuführen.

Die differentielle Schwächung θ folgt aus der Absorption und der Ablenkung (Streuung und Brechung) von Photonen am Meßort zusammen. Die Anteile aus diesen Einzelprozessen müssen für die vorliegende Methode nicht einzeln ermittelt werden.

Die differentielle Schwächung θ sowie die korrigierte Meßwertvariable Ω_z bestimmt über die erfindungsgemäße Kalibrationsfunktion die Zielgröße des Verfahrens, nämlich die arterielle Sauerstoffsättigung. Die PIC-Korrekturfunktion lautet hierbei:

...

$$\Omega_{Corr} = f\left(\sum_z K_{1z} \cdot \Theta^{K_{2z}} \Omega_z^{K_{3z}}\right)$$

Die Variable Ω_{Corr} stellt die resultierende Meßwertvariable dar, welche über die Kalibrationsfunktion

$$saO_2 = g(\Omega_{Corr})$$

der arteriellen Sauerstoff-Sättigung zugeordnet ist.

Die Faktoren K_{1z} , K_{2z} sowie K_{3z} werden durch eine empirische (klinische) Untersuchung validiert und angepaßt.

Die Kalibrationsfunktion $g(\Omega_{Corr})$ entspricht in Ihrem Verlauf der bekannten, empirischen ermittelten Kalibration an den Applikationsorten der Pulsoximetrie.

Eine weitere bevorzugte Anwendung der Erfindung besteht in der non-invasiven kontinuierlichen Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration.

Die Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration basiert auf der patientenindividuellen Kalibration PIC. Ohne diese Kalibration kann eine absolute Bestimmung, d.h. eine Größe mit einer physikalischen Maßeinheit (hier [mg/dl]) nicht hinreichend genau durchgeführt werden.

Die Schwächung an Stoffkonzentrationen innerhalb eines Gewebes kann über die Methode der Puls-Spektroskopie nur über das Produkt aus der Dickenänderung und der Stoffkonzentration abgeleitet werden.

$$\Delta d \cdot C = (d_2 - d_1) \cdot C = \frac{\ln(I_1/I_2)}{\sum_N \epsilon(\lambda) \cdot sX}$$

In der obigen Formel bedeuten:

- C: Konzentration der gesuchten Stoffkonzentration
- Δd : Dickenänderung des puls-spektroskopischen Zielgewebes
- I_1 und I_2 : VIS / NIR / IR Intensitäten nach Gewebspassage
- $\epsilon(\lambda)$: wellenlängenabhängige Extinktionen der Stoffderivate X von S
- sX: Sättigung des Stoffes S mit dem Derivat X.
- N: Anzahl der spektroskopisch relevanten Stoffderivate am Meßort

Die Dickenänderung an den pulsierenden Gefäßen ist mit einer pulszyklischen Transmissionsänderung verbunden, dies ist die Grundlage eines jeden Plethysmogramms. Die Amplitude von Plethysmogrammen ist durch drei Charakteristika definiert:

1. Die pulszyklische vasale Durchmesseränderung D.
2. Die Extinktionen $\epsilon_n(\lambda)$ der darin enthaltenen Stoffkonzentrationen zum Meßzeitpunkt.
3. Die Modifikation von pulszyklischen Schwächungen am Begleitgewebe.

Die Differenzierung der Extinktion $\epsilon_n(\lambda)$ von der vasa-len Dickenänderung D wird durch eine zusätzliche NIR / IR-Emission, durch die sogenannte Referenzmessung, be-

...

werkstellt. Diese NIR / IR-Emission soll in dem Bereich der Meßwellenlänge keine nennenswerte (konzentrationsabhängige) Absorption an den zu bestimmenden Blutsubstanzen erfahren. Deren Absorption soll primär an Wasser erfolgen.

Aufgrund der Modifikation von Schwächungen im Begleitgewebe wird wiederum durch die unter PIC eingeführte differentielle Schwächung θ erfaßt. Damit wird ermittelt, welche Signaländerung an den Photoempfängern durch eine spezifische Änderung der Absorption hervorgerufen wird.

Unter Verwendung der Wasser-Referenzmessung sowie der differentiellen Schwächung θ wird nun aus der gegebenen Bestimmungsbeziehung aufgrund der bekannten Relativkonzentrationen (Sättigungen) die Hämoglobin-Konzentration errechnet.

$$cHb = f(\Delta d, \sum_{n=1}^N [\epsilon_n(\lambda) \cdot saX_n], \sum_z K \cdot \theta)$$

In der obigen Formel bedeuten:

Δd : differentielle Dickenänderung der pulsierenden arteriellen Gewebsanteile

N: Anzahl der patientenseitigen Hämoglobinderivate

η : Zählvariable

$\epsilon_\eta(\lambda)$: Wellenlängenabhängige spektrale Extinktion der Hb-Fraktion η

K VIS / NIR (IR)-Schwächung für Empfänger No. Z

...

saX_η : Sättigung des Gesamthämoglobins durch die Fraktion η

Beispiel: $X_\eta = CO$ d.h. $saCO$.

Die Hämoglobinmessung ist damit einer kontinuierlichen, non-invasiven Messung zugänglich.

Die Derivate saX_η werden durch Anwendung der PIC-Methodik neuartig bestimmt. Diese genauere Bestimmungsmethode ist eine Voraussetzung für eine hinreichend genaue Bestimmung der gesuchten Stoffkonzentration CHb.

Weiter geht in die Bestimmungsbeziehung die ebenfalls neuartige Messung der Schwächung θ ein.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Steuerung einer Vorrichtung zur Messung eines Mengenanteiles von Inhaltsstoffen im Blut, bei dem durch ein das Blut enthaltendes Gefäß hindurch eine elektromagnetische Strahlung mit unterschiedlichen Strahlungssequenzen geleitet wird und bei dem mindestens ein Teil der aus dem Gefäß austretenden Strahlung sensorisch erfaßt und einer Auswertung zugeleitet wird, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Sensoren (2, 3, 4) zur Strahlungserfassung mit einem örtlichen Abstand relativ zueinander positioniert werden und daß der Auswertung eine Kalibrationskennlinie zugeordnet wird, die durch eine individuelle Kalibrationsmessung ermittelt wird, bei der als Kalibrierungskriterium mindestens eine Konstante verwendet wird, die von mindestens einer von den Sensoren (2, 3, 4) erfaßten Meßwertvariablen (22) determiniert wird.

...

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 3 Sensoren (2, 3, 4) verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die meßtechnische Erfassung in einem Multiplex-Betrieb durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine elektromagnetische Strahlung im optischen Frequenzbereich verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei der meßtechnischen Erfassung eine Puls-Spektroskopie verwendet wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei der meßtechnischen Erfassung Spektral-Fotometrie verwendet wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine räumliche Streuung der Strahlung meßtechnisch erfaßt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Streuung durch Erfassung einer von einer Hauptstrahlungsrichtung abweichenden Strahlungsintensität ermittelt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß während der Durchführung der Messung eine zyklische Kalibration durchgeführt wird.

...

- 20 -

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Streuung durch eine Amplitudenrelation der Meßwerte der einzelnen Sensoren (2, 3, 4) ermittelt wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß ein Sauerstoffgehalt im Blut ermittelt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine relative Sauerstoffkonzentration im Blut ermittelt wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine absolute Sauerstoffkonzentration im Blut ermittelt wird.

14. Vorrichtung zur Messung eines Mengenanteiles von Inhaltsstoffen im Blut, die zur Generierung von elektromagnetischer Strahlung mindestens eine Emissionsquelle sowie zur Detektion eines Durchlaßanteiles der Strahlung mindestens einen Sensor aufweist, der mit einer Auswertungseinrichtung verbunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswertungseinrichtung (10) mindestens zwei Sensoren (2, 3, 4) aufweist und daß die Auswertungseinrichtung (10) einen Analysator (11) zur Ermittlung der winkelabhängigen Streuung der Strahlung durch Auswertung der Empfangssignale bei den einzelnen Sensoren (2, 3, 4) aufweist.

15. Vorrichtung nach Anspruch (14), dadurch gekennzeichnet, daß an die Auswertungseinrichtung (10) mindestens drei Sensoren (2, 3, 4) angeschlossen sind.

...

- 21 -

16. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Emissionsquellen (5, 6, 7) verwendet sind.

17. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens drei Emissionsquellen (5, 6, 7) verwendet sind.

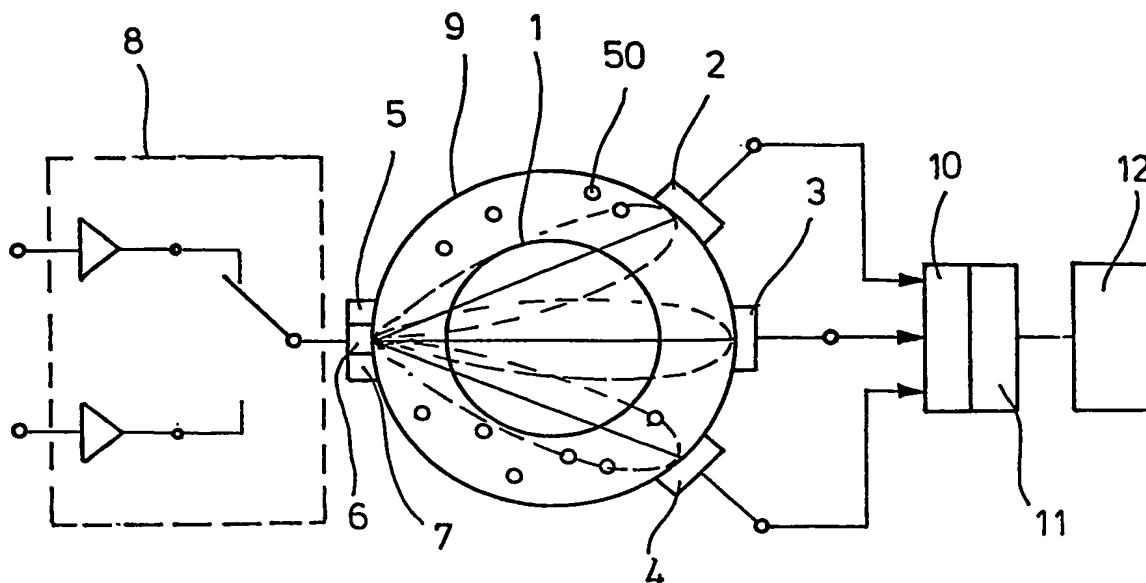
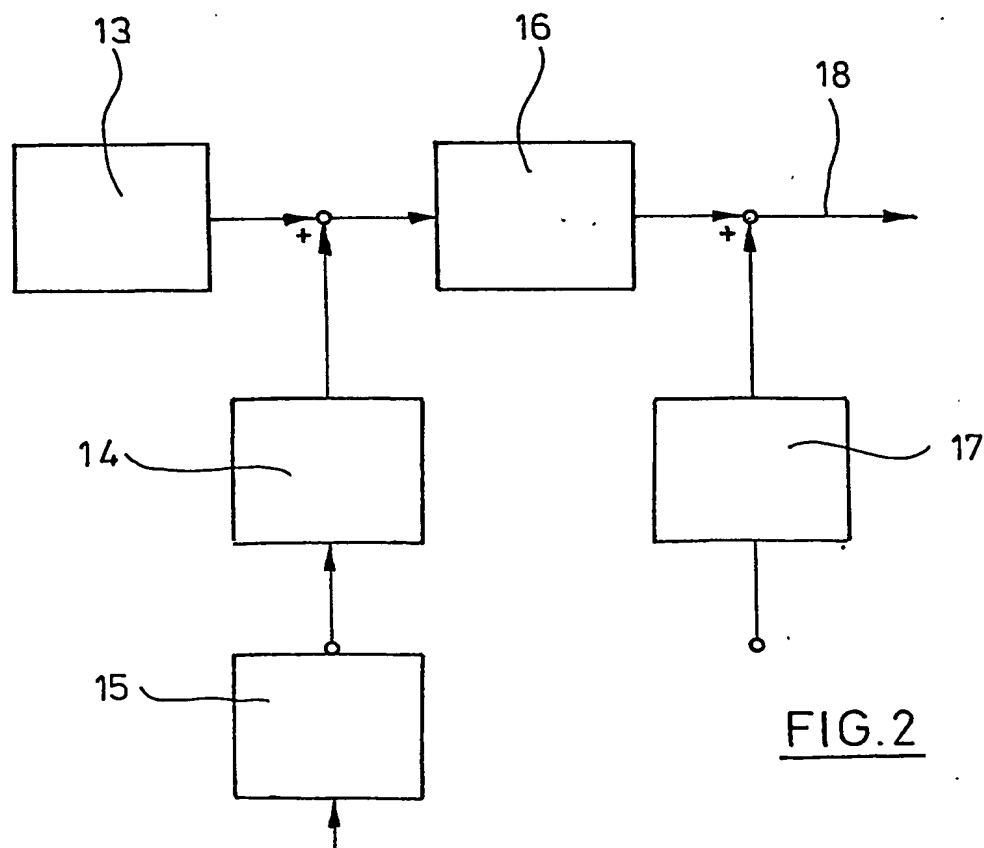
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Emissionsquellen (5, 6, 7) als eine Leuchtdiode ausgebildet ist.

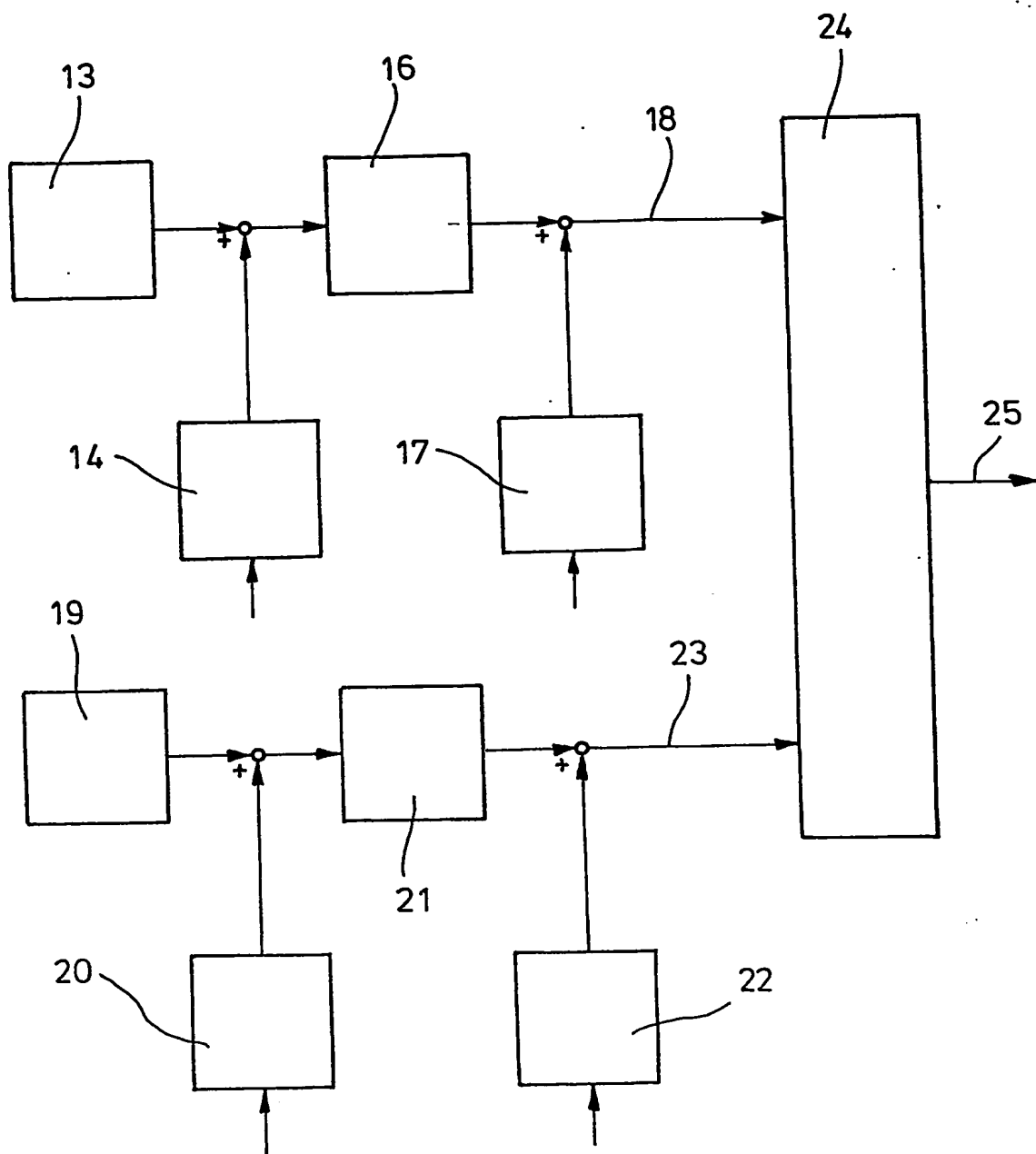
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Emissionsquellen (5, 6, 7) als eine Laserdiode ausgebildet ist.

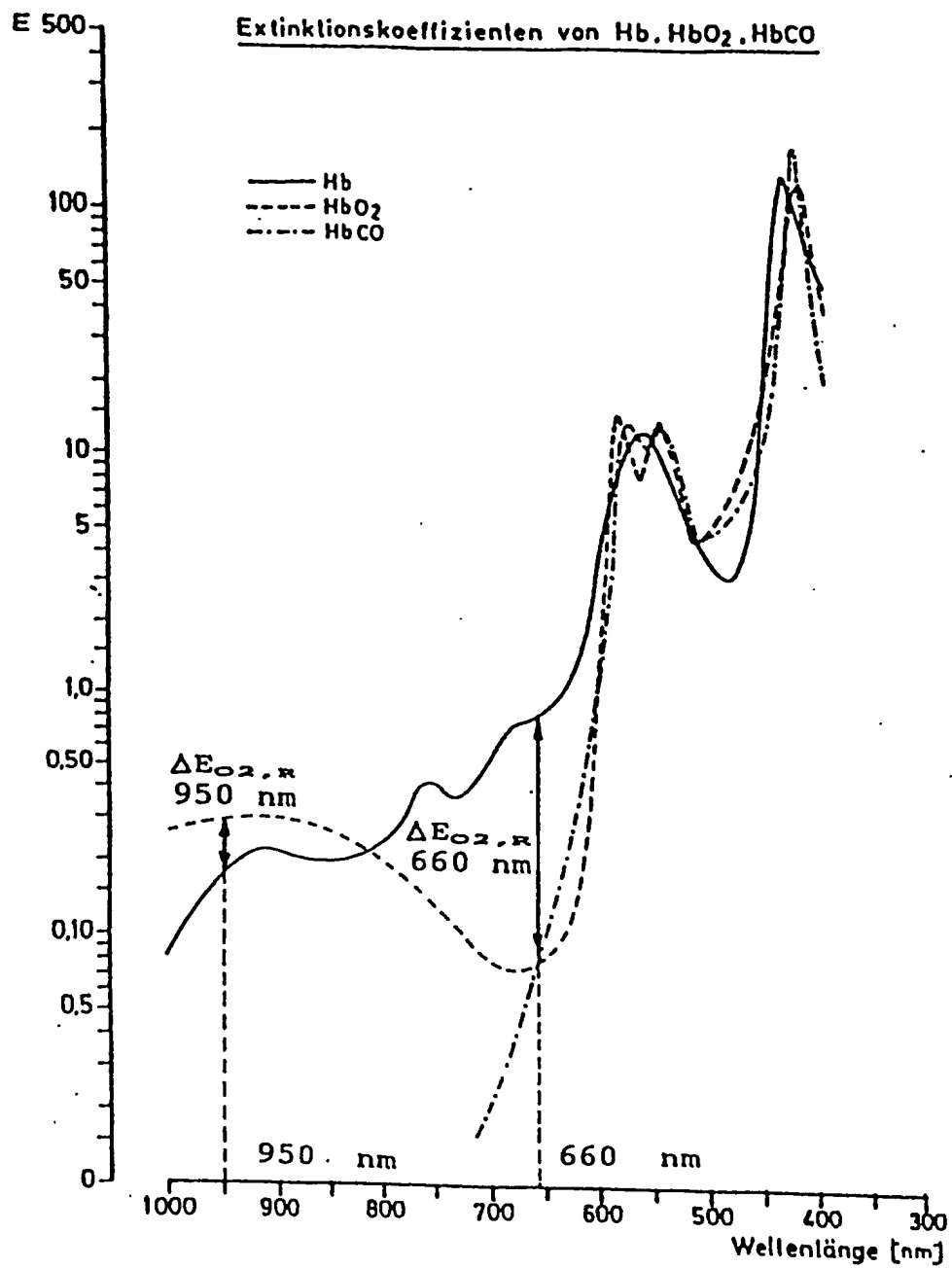
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Sensoren (2, 3, 4) als eine Fotodiode ausgebildet ist.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoren (2, 3, 4) relativ zueinander im wesentlichen gleiche Abstände aufweisen.

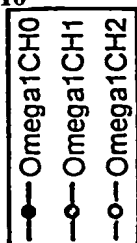
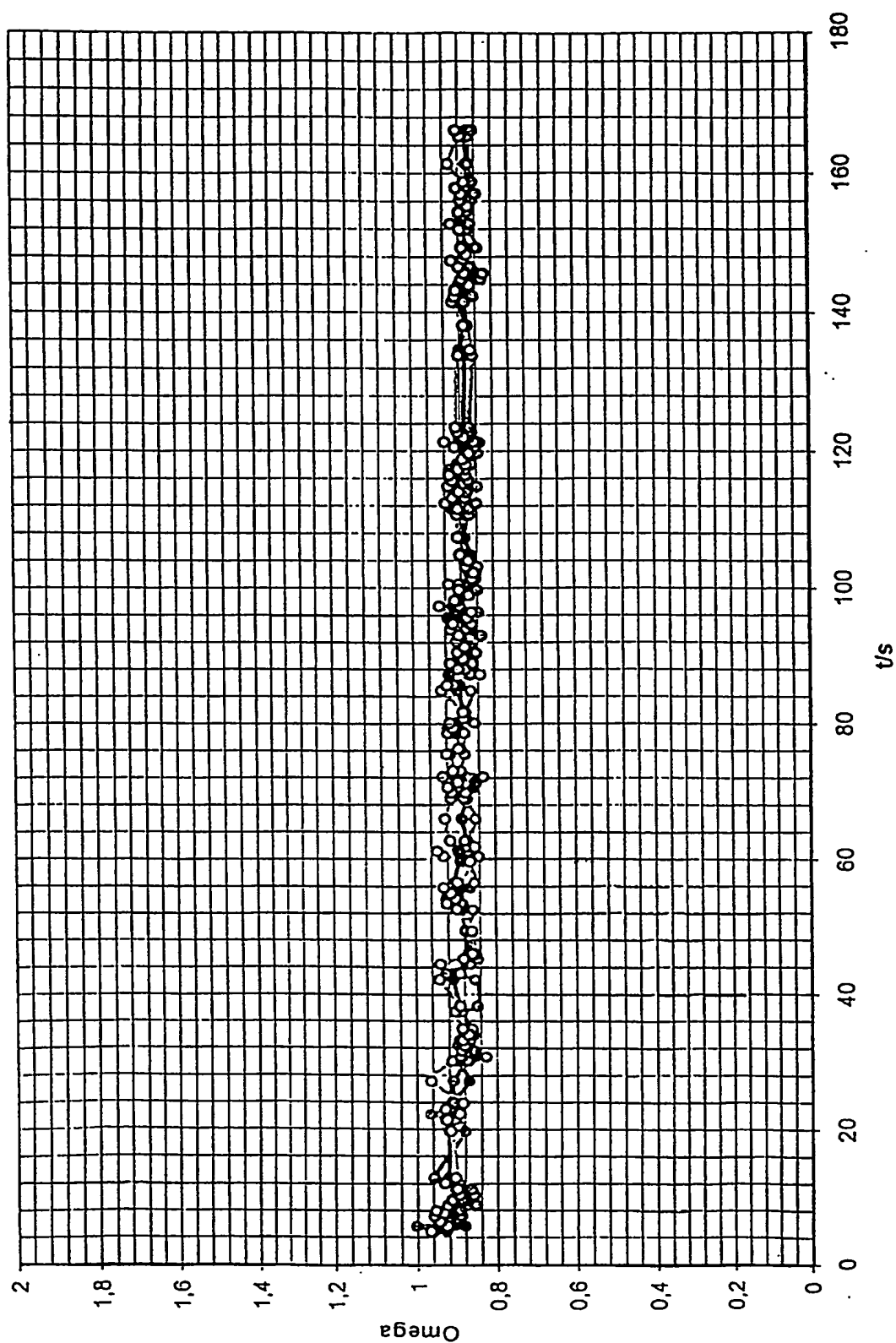
...

FIG. 1FIG. 2

FIG.3

FIG. 4

4/10

FIG. 5

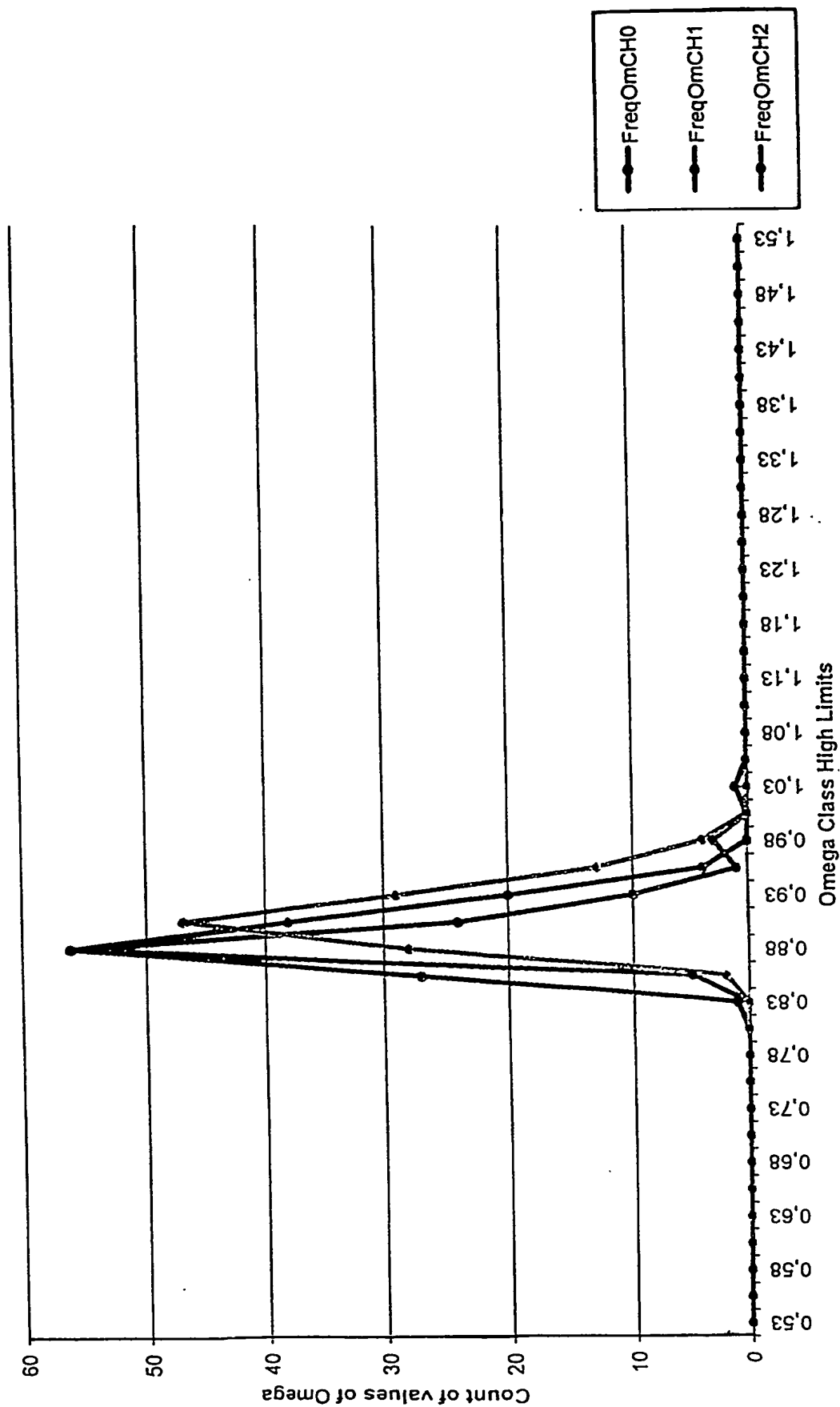


FIG.6

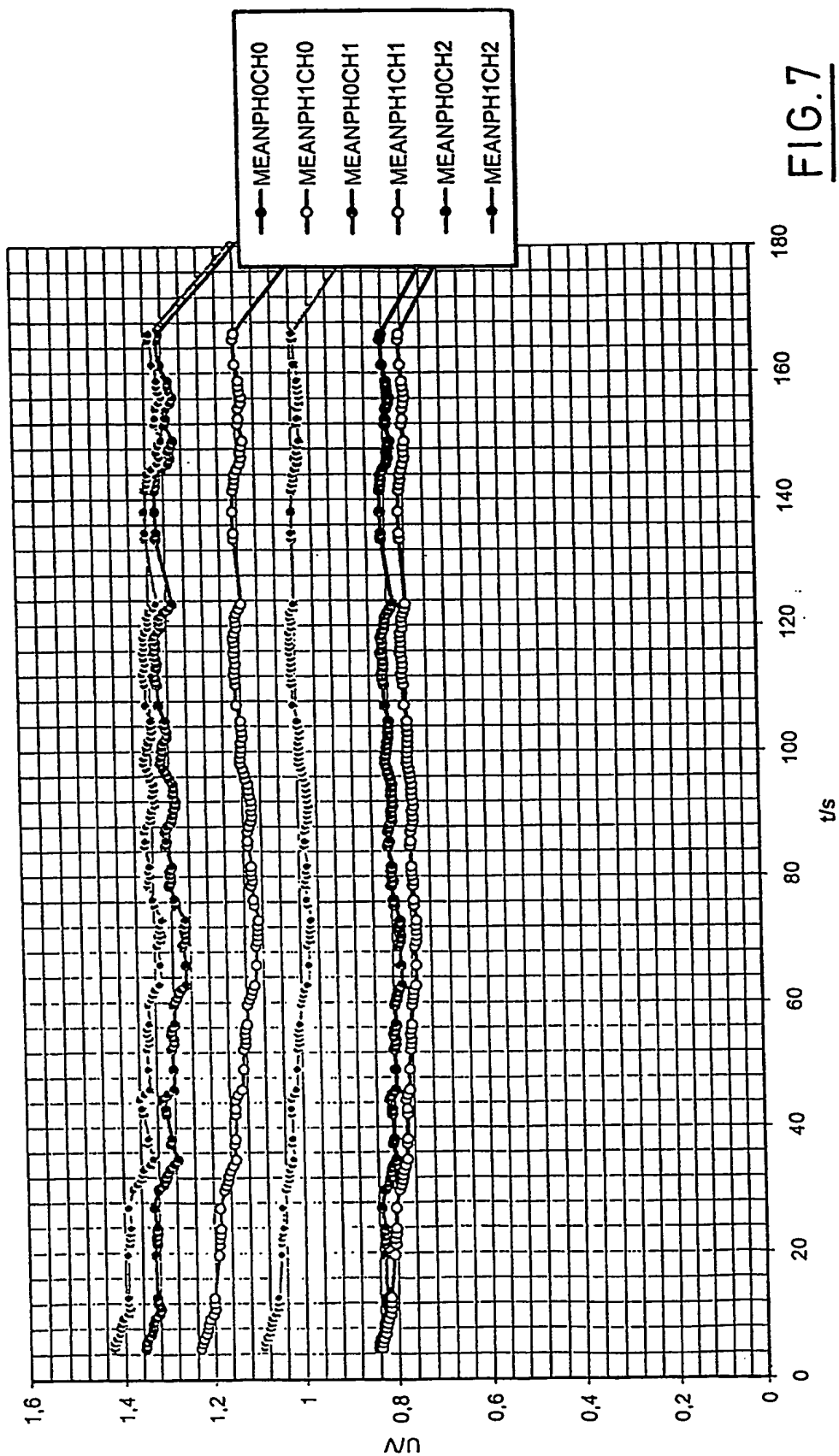
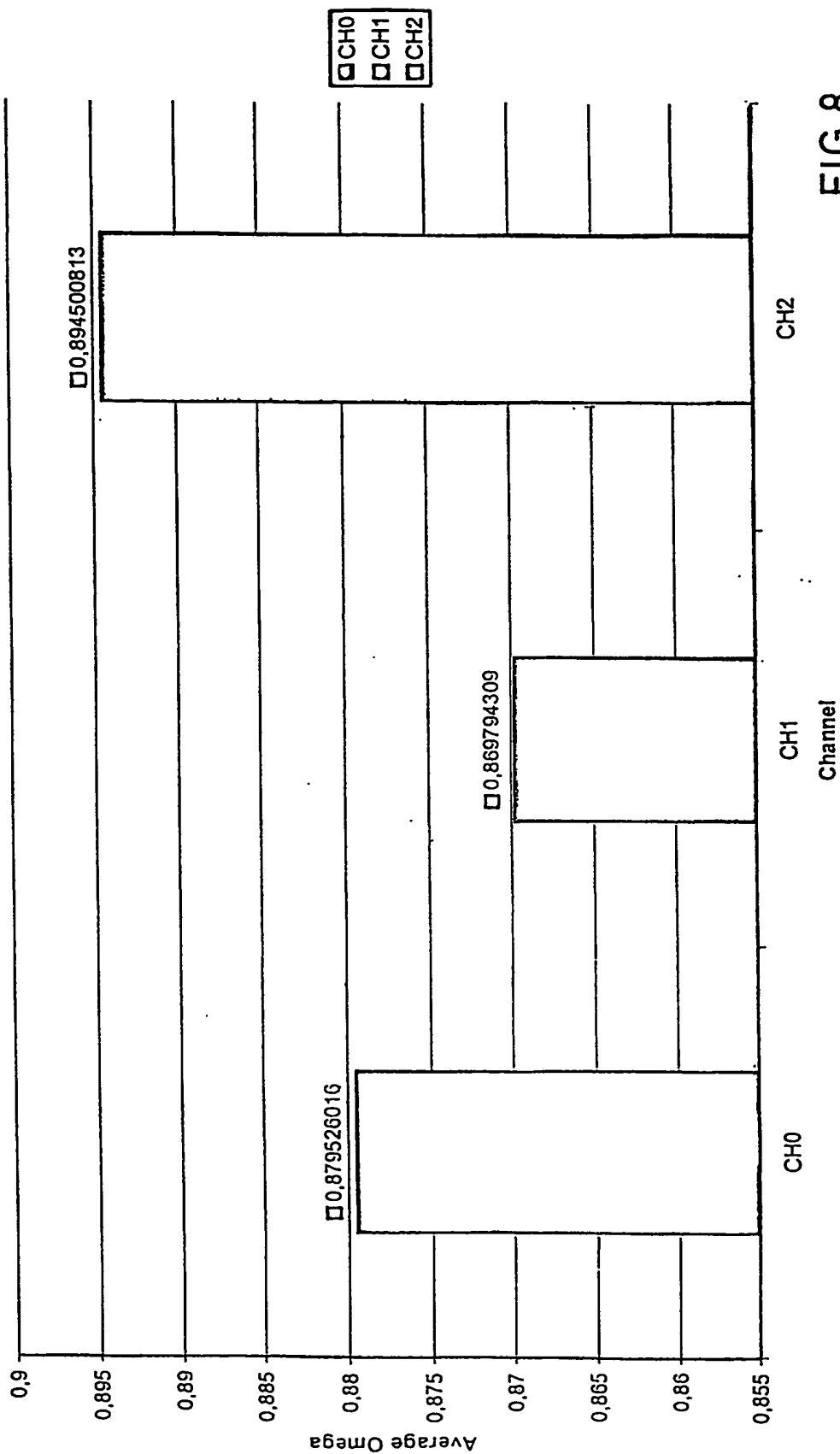
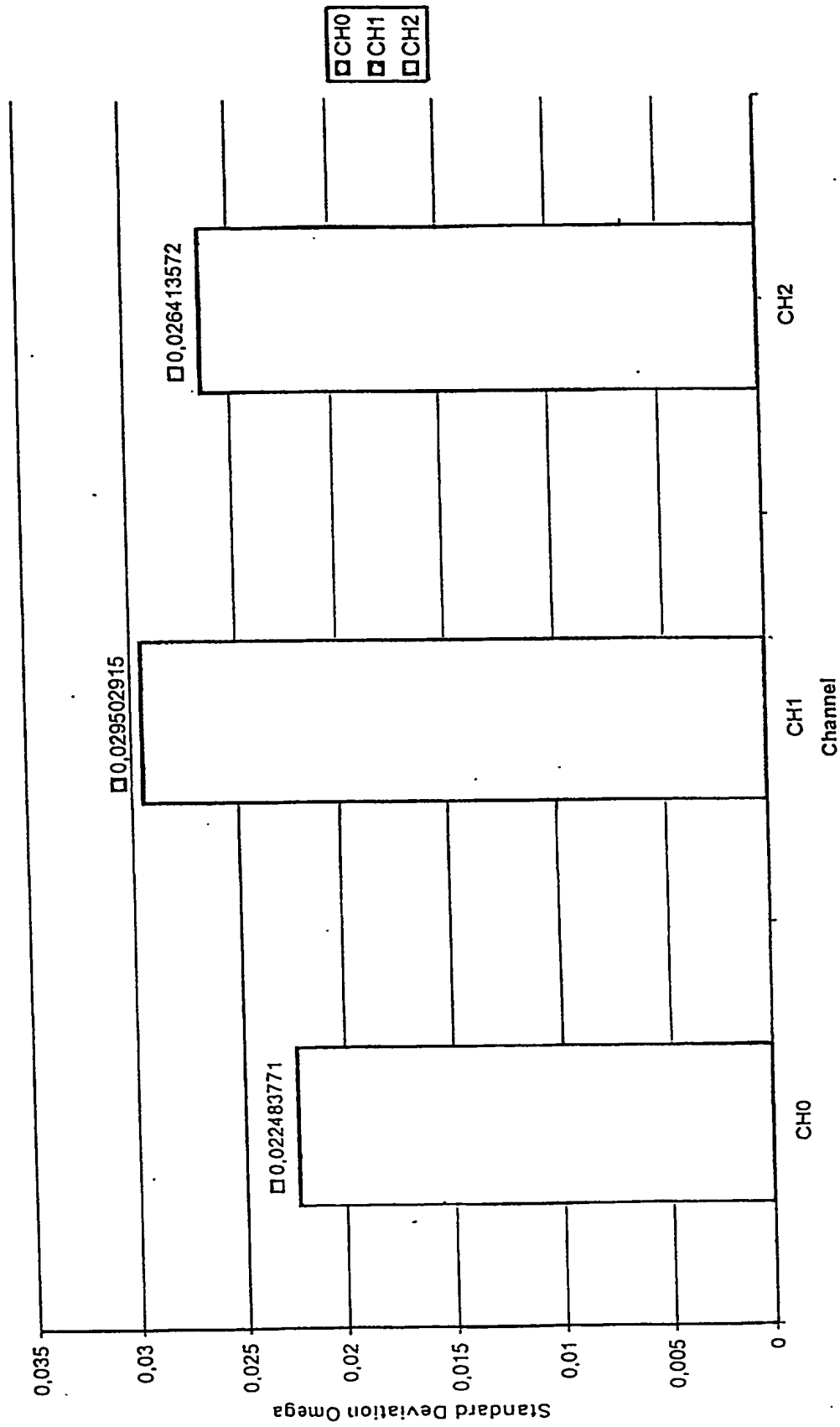
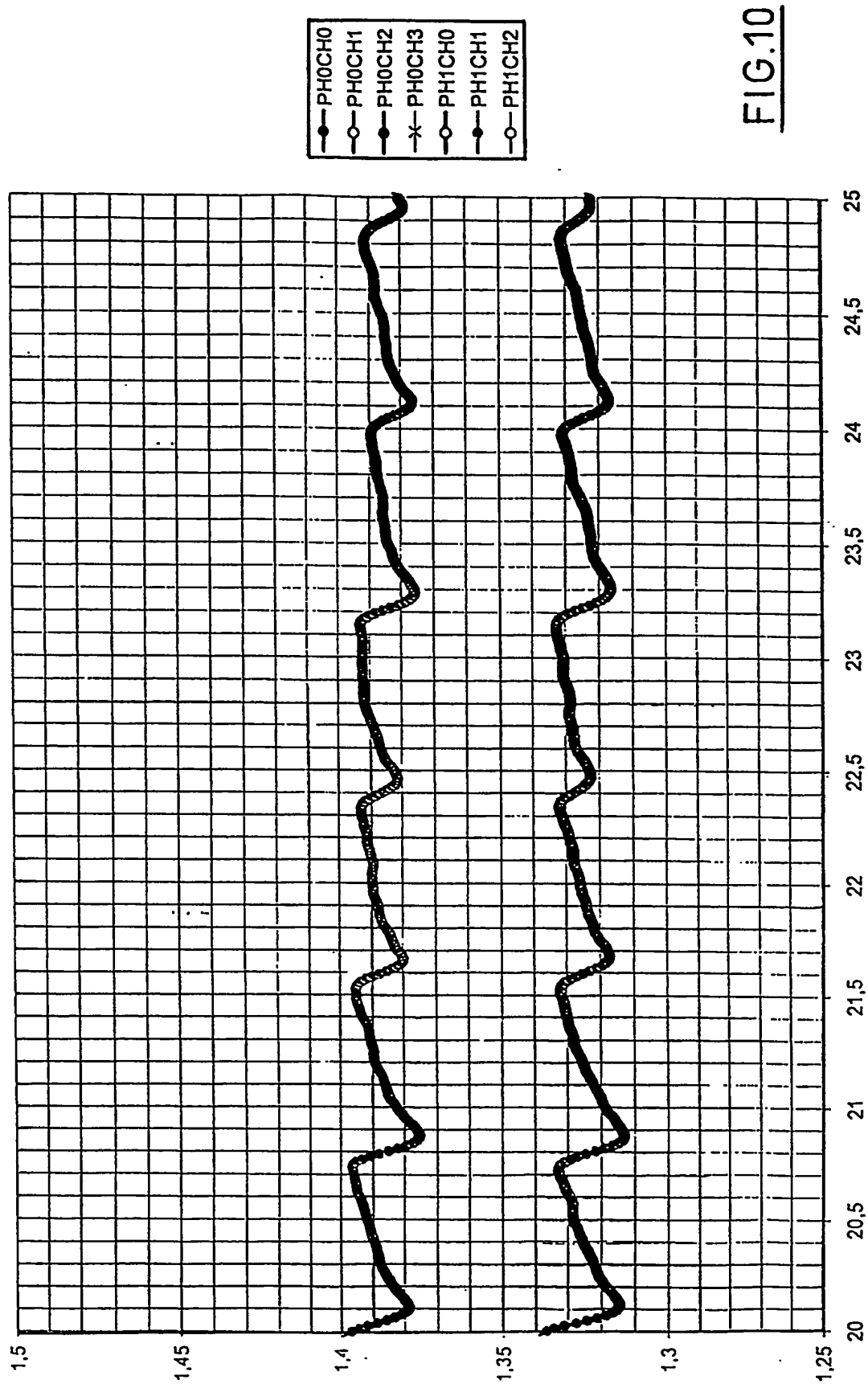


FIG. 7



FIG.9



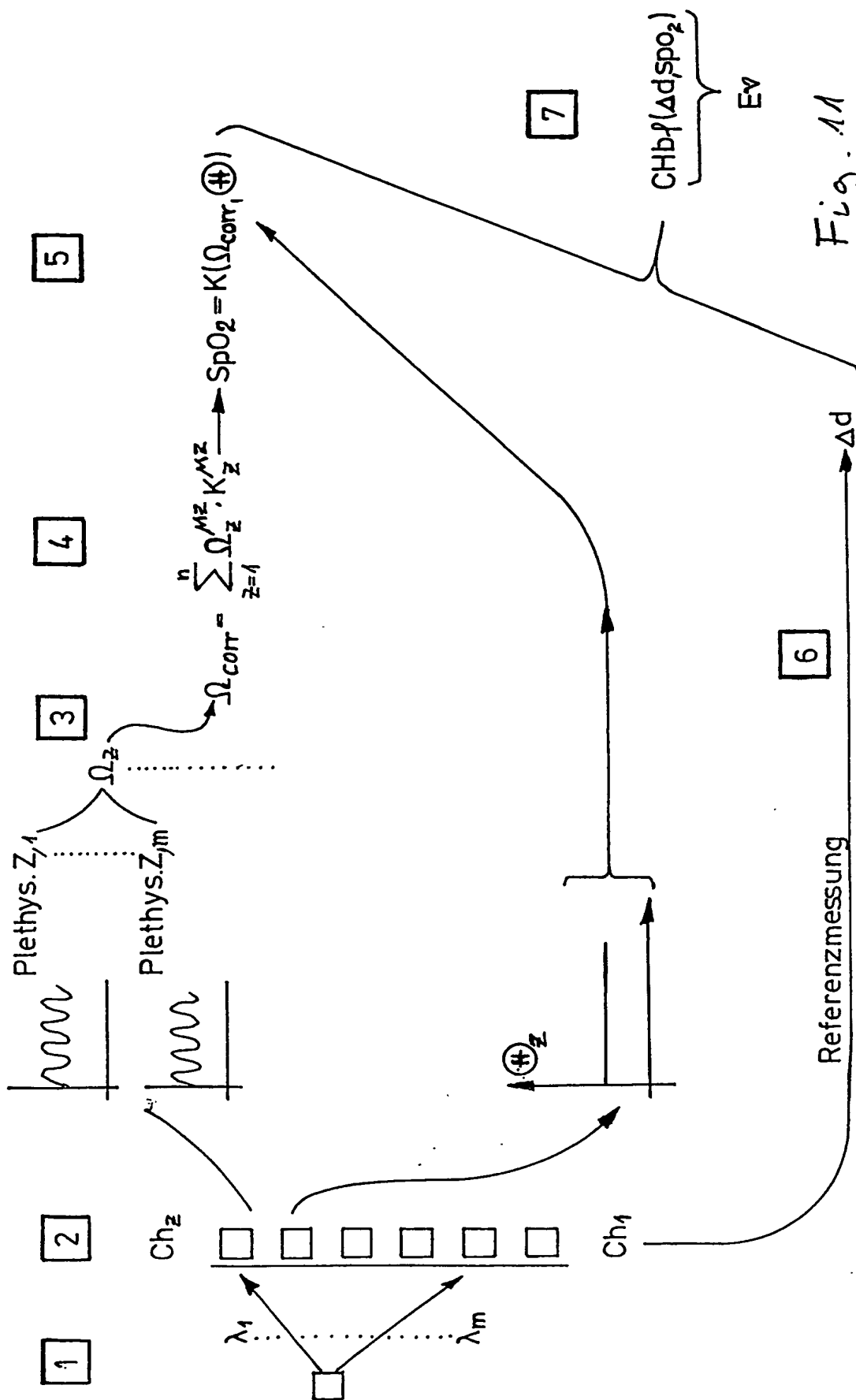


Fig. 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

/DE03/00372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/145

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 226 540 B1 (BERNREUTER PETER) 1 May 2001 (2001-05-01) column 2, line 16-58 column 3, line 60-63 column 4, line 36-46 claims 1,6,8 figure 4	1-13
X	US 5 386 819 A (KANEKO MAMORU ET AL) 7 February 1995 (1995-02-07) column 1, line 11-19,42-54 column 5, line 56 -column 6, line 20 figures 3,12,46 --- -/--	14-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2003

Date of mailing of the international search report

08/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Völlinger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC E03/00372

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 28274 A (CYBRO MEDICAL LTD ; MENDELSON YIZHAK (US)) 11 April 2002 (2002-04-11) page 8, line 11-21 page 13, line 29 -page 14, line 30 page 15, line 27 -page 18, line 29 figure 7	1-21
X	EP 0 074 428 B (MUELLER ARNO) 23 March 1983 (1983-03-23) page 7, line 10 -page 8, line 35 page 10, line 6-23 figures 3, 4A-4C, 9A	14, 18-21
X	US 5 664 574 A (CHANCE BRITTON) 9 September 1997 (1997-09-09) column 10, line 7-36 figures 2, 3	14-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/DE03/00372

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6226540	B1	01-05-2001	DE	19651690 A1		19-06-1997
			US	5922607 A		13-07-1999
US 5386819	A	07-02-1995	JP	2852096 B2		27-01-1999
			JP	3279843 A		11-12-1991
			JP	2862016 B2		24-02-1999
			JP	4015542 A		20-01-1992
WO 0228274	A	11-04-2002	AU	8842401 A		15-04-2002
			WO	0228274 A1		11-04-2002
			US	2002042558 A1		11-04-2002
EP 0074428	B	23-03-1983	EP	0074428 A1		23-03-1983
			AT	26485 T		15-04-1987
			DE	3176091 D1		14-05-1987
US 5664574	A	09-09-1997	US	5353799 A		11-10-1994
			US	5187672 A		16-02-1993
			US	5673701 A		07-10-1997
			US	5792051 A		11-08-1998
			AT	198537 T		15-01-2001
			DE	69329854 D1		15-02-2001
			DE	69329854 T2		13-09-2001
			EP	0647120 A1		12-04-1995
			JP	8501225 T		13-02-1996
			SG	43103 A1		17-10-1997
			WO	9325145 A1		23-12-1993
			US	6272367 B1		07-08-2001
			US	5807263 A		15-09-1998
			US	2002147400 A1		10-10-2002
			DE	69230065 D1		04-11-1999
			DE	69230065 T2		31-05-2000
			EP	0568628 A1		10-11-1993
			HK	1014645 A1		24-11-2000
			JP	3247694 B2		21-01-2002
			JP	6506127 T		14-07-1994
			SG	85573 A1		15-01-2002
			US	5564417 A		15-10-1996
			US	5553614 A		10-09-1996
			WO	9213598 A1		20-08-1992
			US	2003023140 A1		30-01-2003
			US	6134460 A		17-10-2000
			US	6246892 B1		12-06-2001
			US	6263221 B1		17-07-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/145

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 226 540 B1 (BERNREUTER PETER) 1. Mai 2001 (2001-05-01) Spalte 2, Zeile 16-58 Spalte 3, Zeile 60-63 Spalte 4, Zeile 36-46 Ansprüche 1,6,8 Abbildung 4	1-13
X	US 5 386 819 A (KANEKO MAMORU ET AL) 7. Februar 1995 (1995-02-07) Spalte 1, Zeile 11-19,42-54 Spalte 5, Zeile 56 -Spalte 6, Zeile 20 Abbildungen 3,12,46 --- -/-	14-21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Juni 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Völlinger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 28274 A (CYBRO MEDICAL LTD ;MENDELSON YIZHAK (US)) 11. April 2002 (2002-04-11) Seite 8, Zeile 11-21 Seite 13, Zeile 29 -Seite 14, Zeile 30 Seite 15, Zeile 27 -Seite 18, Zeile 29 Abbildung 7	1-21
X	EP 0 074 428 B (MUELLER ARNO) 23. März 1983 (1983-03-23) Seite 7, Zeile 10 -Seite 8, Zeile 35 Seite 10, Zeile 6-23 Abbildungen 3,4A-4C,9A	14,18-21
X	US 5 664 574 A (CHANCE BRITTON) 9. September 1997 (1997-09-09) Spalte 10, Zeile 7-36 Abbildungen 2,3	14-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

DE03/00372

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6226540	B1	01-05-2001	DE	19651690 A1	19-06-1997
			US	5922607 A	13-07-1999
US 5386819	A	07-02-1995	JP	2852096 B2	27-01-1999
			JP	3279843 A	11-12-1991
			JP	2862016 B2	24-02-1999
			JP	4015542 A	20-01-1992
WO 0228274	A	11-04-2002	AU	8842401 A	15-04-2002
			WO	0228274 A1	11-04-2002
			US	2002042558 A1	11-04-2002
EP 0074428	B	23-03-1983	EP	0074428 A1	23-03-1983
			AT	26485 T	15-04-1987
			DE	3176091 D1	14-05-1987
US 5664574	A	09-09-1997	US	5353799 A	11-10-1994
			US	5187672 A	16-02-1993
			US	5673701 A	07-10-1997
			US	5792051 A	11-08-1998
			AT	198537 T	15-01-2001
			DE	69329854 D1	15-02-2001
			DE	69329854 T2	13-09-2001
			EP	0647120 A1	12-04-1995
			JP	8501225 T	13-02-1996
			SG	43103 A1	17-10-1997
			WO	9325145 A1	23-12-1993
			US	6272367 B1	07-08-2001
			US	5807263 A	15-09-1998
			US	2002147400 A1	10-10-2002
			DE	69230065 D1	04-11-1999
			DE	69230065 T2	31-05-2000
			EP	0568628 A1	10-11-1993
			HK	1014645 A1	24-11-2000
			JP	3247694 B2	21-01-2002
			JP	6506127 T	14-07-1994
			SG	85573 A1	15-01-2002
			US	5564417 A	15-10-1996
			US	5553614 A	10-09-1996
			WO	9213598 A1	20-08-1992
			US	2003023140 A1	30-01-2003
			US	6134460 A	17-10-2000
			US	6246892 B1	12-06-2001
			US	6263221 B1	17-07-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.